

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

**Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.**

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORLED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑤

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 c, 169/00

A 61 k, 27/00

DEUTSCHES PATENTAMT



⑥

Deutsche Kl.:

12 o, 25/06

30 h, 2/36

⑩

⑪

⑫

⑬

⑭

Offenlegungsschrift 2204 366

Aktenzeichen: P 22 04 366.9

Anmeldetag: 27. Januar 1972

Offenlegungstag: 2. August 1973

Ausstellungspriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum: —

⑰

Land: —

⑱

Aktenzeichen: —

⑲

Bezeichnung: Steroid-Abkömmlinge

⑳

Zusatz zu: —

㉑

Ausscheidung aus: —

㉒

Anmelder: Dermal Laboratories Ltd., Hitchin, Hertfordshire (Großbritannien)

Vertreter gem. § 16 PatG: Miehe, M., Dipl.-Chem., Patentanwalt, 1000 Berlin

㉓

Als Erfinder benannt: Yarrow, Hyman, Finchley, London; Whitefield, Martin, London; Little, John Herries, Northolt, Middlesex; (Großbritannien)

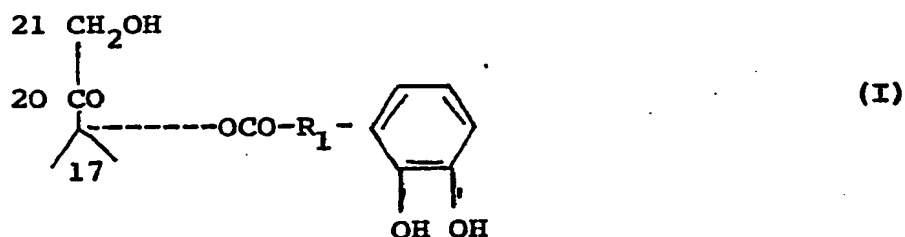
DT 2204 366

DERMAL LABORATORIES LIMITED
 Tatmore Place, Gosmore, Nr. Hitchin, Hertfordshire, England

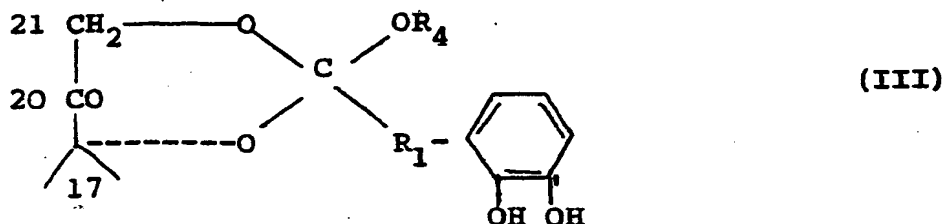
Steroid-Abkömmlinge

Die Erfindung betrifft Steroid-Abkömmlinge.

Es wurde gefunden, daß die 17- und 21-Ester von Kortiko-Steroiden, die einen Rest der Formel



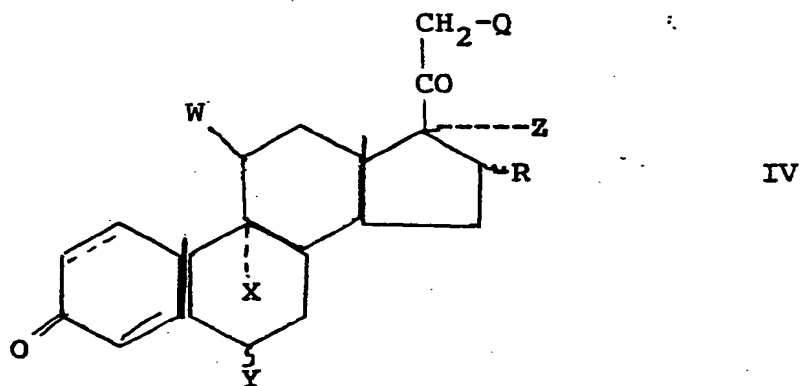
oder



aufweist, wobei R_1 ein zweiwertiger aliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1, 2, 3 oder

4 Kohlenstoffatomen, insbesondere eine $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ Gruppe und R_4 eine Alkylgruppe mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und Eigenschaften aufweisen, die dieselben für die Oberflächenanwendung bei der Behandlung von Hautentzündungen geeignet machen.

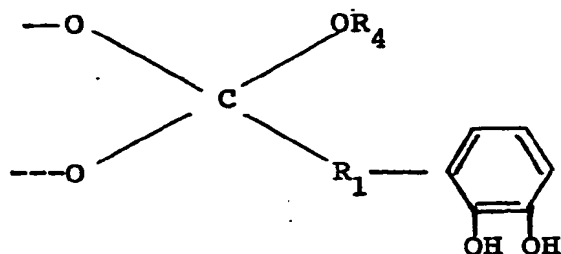
Derartige Ester lassen sich durch die folgende allgemeine Formel darstellen:



wobei die 1,2-Stellung gesättigt oder ungesättigt ist, W Wasserstoff, eine Hydroxylgruppe oder eine Ketogruppe, X Wasserstoff oder Halogen, insbesondere Fluor, W Wasserstoff, eine α - oder β -Methyl-, oder α oder β -Fluor-Gruppe, und Z Wasserstoff oder eine Hydroxyl- oder Alkanoyloxygruppe vorzugsweise mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und Q einen Rest der Formel



darstellen, oder Q eine Hydroxylgruppe und Z einen Rest der Formel V darstellt, oder Q und Z zusammen einen Rest der Formel



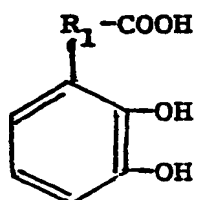
VI

ausmachen, wobei R_1 und R_4 die weiter oben definierte Bedeutung besitzen.

Die Ester, bei denen Z eine Hydroxyl- oder Alkanoyloxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und Q ein Rest der Formel V, wobei R_1 eine $-HH_2-$ oder $-CH_2CH_2-$ Gruppe darstellt, ist, sind besonders wertvoll.

Die erfindungsgemäßen Ester können vermittlungsbekannter Verfahrenswesen zum Herstellen von 17-Estern, 21-Estern und 17,21-Orthestern der Steroide hergestellt werden (z.B. Verfahren, wie sie bisher zur Anwendung kommen und in der chemischen Literatur beschrieben sind).

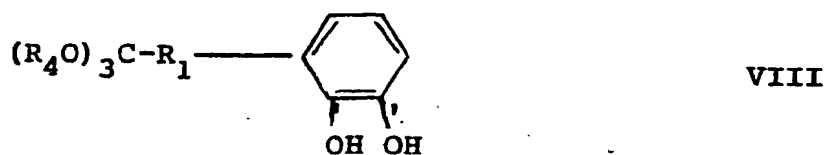
Nach einem erfindungsgemäßen Merkmal werden die 21-Ester, die einen Rest der Formel II enthalten, insbesondere die Verbindungen der Formel IV, wobei Z Wasserstoff, eine Hydroxyl- oder Alkanoyloxygruppe ist und Q einen Rest der Formel V darstellt, mittels Umsetzen der freien Säure der Formel



VII

wobei R_1 die weiter oben angegebene Bedeutung aufweist, mit einem 21-Jodid des Kortiko-Steroids in Gegenwart einer Base, z.B. einem aliphatischen tertiären Amin, wie Triäthylamin, hergestellt.

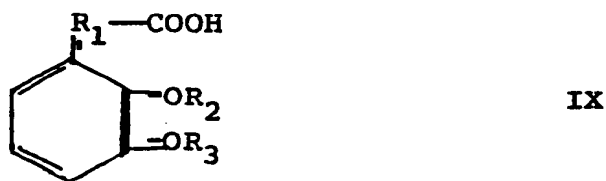
Nach einem weiteren erfindungsgemäßen Merkmal werden die 17,21-Orthoester, die einen Rest der Formel III enthalten, insbesondere die Verbindungen der Formel IV, wobei Q und Z zusammen einen Rest der Formel VI ergeben, vermittels Umsetzen eines 17,21-Dihydroxykortiko-Steroids mit einem Orthoester der Formel



hergestellt, wobei R_1 und R_4 die weiter oben angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart eines sauren Katalysators, z.B. p-Toluolsulfonsäure.

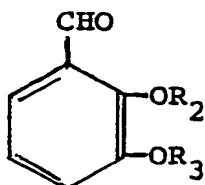
Nach einem weiteren erfindungsgemäßen Merkmal werden die 17-Ester, die einen Rest der Formel I enthalten, insbesondere die Verbindungen der Formel IV, wobei Q eine Hydroxylgruppe und Z einen Rest der Formel V darstellen, mittels Hydrolysieren eines entsprechenden 17,21-Orthoesters, der einen Rest der Formel III enthält, mit einer wässrigen Säure, z.B. einer verdünnten Mineralsäure, hergestellt.

Die Säuren der Formel VII können vermittels Dealkylieren von Verbindungen der Formel



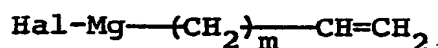
hergestellt werden, wobei R_2 und R_3 jeweils eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. eine Methylgruppe, und R_1 die weiter oben angegebene Definition darstellen. Diese Dealkylierung kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden, z.B. vermittels am Rückfluß halten mit Pyridin-Hydrochlorid oder mit Jodwasserstoffsäure.

Die Verbindungen der Formel IX können aus den Aldehyden der Formel

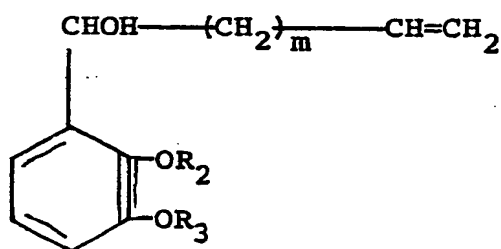


X

hergestellt werden, wobei R_2 und R_3 die oben definierte Bedeutung besitzen. Somit kann das Aldehyd der Formel X mit Malonsäure unter gleichzeitiger Decarboxylierung und sich anschließender Hydrierung des Produktes hergestellt werden, wobei man eine Säure der Formel IX erhält, wobei R_1 eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ -Gruppe ist. Wahlweise kann das Aldehyd der Formel X mit einem Grignard-Reagenz der Formel

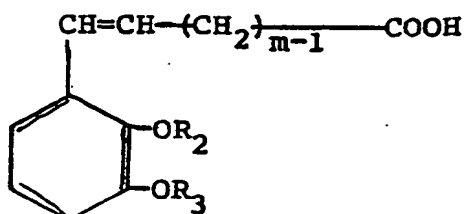


umgesetzt werden, wobei m eine ganze Zahl von 1 bis 19 ist, wobei man eine Verbindung der Formel



XI

wobei m , R_2 und R_3 die weiter oben angegebene Bedeutung aufweisen. Die Verbindung der Formel XI wird sodann oxidiert und dehydriert unter Erzielen einer Säure der Formel



XII

wobei R_2 und R_3 die obige Bedeutung aufweisen, die sodann unter Ausbilden einer Säure der Formel IX hydrogeniert wird, wobei R_1 gleich $-(CH_2)_{m-1}$ ist.

Die Säure der Formel VII, wobei R_1 eine $-CH_2$ -Gruppe ist, ist eine bekannte Verbindung.

Die Orthoester der Formel VIII können aus den Säuren der Formel IX mittels aufeinanderfolgender Umwandlung der letzteren in das Säurechlorid, das Amid und das Nitril hergestellt werden. Das Nitril wird demethyliert und sodann in das entsprechende Iminoester-Hydrochlorid umgewandelt, das abschließend mit einem Alkanol unter Erzielen des gewünschten Orthoesters umgesetzt wird. Alle diese Arbeitsschritte werden mittels bekannter Verfahrensweisen durchgeführt.

Beispiel 1

Hydrocortison-21-{8-(2,3-dihydroxyphenyl)propionat}

1) 8-(2,3-Dimethoxyphenyl)zimtsäure

Es wird eine Lösung aus 10 g 2,3-Dimethoxybenzaldehyd und 13 g Malonsäure in 25 ml trockenem Pyridin und 0,5 ml Piperidin unter Rückflußbedingungen auf dem Wasserbad erhitzt, bis nach 1,5 h die heftige Reaktion nachläßt. Die Lösung wird sodann 15 Minuten zum Sieden gebracht, abgekühlt und in 200 ml 2 N-HCl gegossen. Der weiße Niederschlag wird gesammelt, mit Eiswasser gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute beträgt 11,8 g (94,4 Mol%) mit einem Fp = 179-181°C. Eine wiederholte Zubereitung mit dem Fünffachen der obigen Mengen führt zu der gleichen Ausbeute.

2) 8-(2,3-Dimethoxyphenyl)propionsäure

10,0 g der obigen Säure werden in wässrigem Natriumhydroxyd (2,8 g NaOH in 67 ml H_2O) gelöst, 0,6 ml Raney-Nickel zugesetzt und das Gemisch unter Rühren auf 90°C erhitzt. Es werden 5,3 ml 99%iges Hydrazinhydrat tropfweise innerhalb von 2 Stunden zu-

gesetzt und das Erhitzen 1 Stunde lang fortgesetzt, bis keine weitere Reaktion mehr auftritt. Der Katalysator wird vermittle Filtration entfernt und das Filtrat mit HCl angesäuert. Der weiße kristalline Niederschlag wird gesammelt, mit Eiswasser gewaschen und sodann mittels azeotroper Destillation mit Benzol getrocknet. Das Benzol wird entfernt und das Produkt aus Petroläther auskristallisiert ($Sp = 60-80^{\circ}C$). Man erhält 8,5 g der reinen Säure mit einem $Fp = 65-66^{\circ}C$ in Form farbloser Nadeln.

Berechnet für $C_{11}H_{14}O_4$ $C = 62,86\%$, $H = 6,67\%$
gefunden: $C = 62,76\%$, $H = 6,6\%$

Die Titration einer Isopropanollösung der Säure mit Standard NaOH führt zu einem Äquivalenzgewicht von 208,7, 209,1 (theoretischer Wert für $C_{11}H_{14}O_4 = 210$). Die Extraktion der wässrigen sauren Mutterlaugen mit Methylisobutylketon führt zu einer weiteren Menge von 0,6 g des Produktes - Gesamtansbeute 9,1 g (90,1% Mol). Eine wiederholte Zubereitung mit dem Fünffachen der obigen Mengen führt zu einem ähnlichen Ausbeutewert der Säure.

3) 8-(2,3-Dihydroxyphenyl)propionsäure

Trockenes Chlorwasserstoffgas wird in 12 g trockenes Pyridyn eingeführt, bis sich alles verfestigt hat. Es werden 4,0 g der Dimethoxysäure zugesetzt und das Gemisch unter Rückflußbedingungen 30 Minuten zum Sieden gebracht. Während dieser Zeitspanne wird etwas Pyridin in Freiheit gesetzt. Die Lösung wird abgekühlt und mehr HCl-Gas eingeführt, um das Pyridin in dessen Hydrochlorid umzuwandeln. Das Öl wird in 50 ml Wasser gelöst und mit 6 x 50 ml Anteilen Methylisobutylketon extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, mit etwas Wasser gewaschen und sodann über wasserfreiem $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter Stickstoff entfernt und man erhält einen schwach braunen Feststoff, der aus Benzol auskristallisiert, das eine geringe Spur an Äthanol enthält. Das Produkt wird in Form hellbrauner Nadeln in einer Menge von 2,95 g (84,3 Mol.%) $Fp = 109-111^{\circ}C$ erhalten.

Die Umkristallisation führt zu einem Erhöhen des Fp auf 114-115°C.

4) Hydrocortison-21-{8-(2,3-Dihydroxyphenyl)propionat}

Zu 300 mg Hydrocortison-21-jodid in 15 ml Aceton werden 0,2 ml Triäthylamin und im Anschluß hieran 300 mg 8-(2,3-Dihydroxyphenyl)-propionsäure zugesetzt. Das Gemisch wird 5 Stunden am Rückfluß gehalten und sodann auf ein kleines Volumen eingeeengt, zwecks Entfernen des größeren Anteils an Aceton. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser gegossen. Der nicht weißliche Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die Dünnschicht-Chromatography auf Silikagel unter Anwenden von Aceton als Eluat zeigt an, daß das Produkt zu 80% rein ist und es werden 200 mg gereinigtes Steroid mittels präparativer Dünnschicht-Chromatographie isoliert. Das gereinigte Steroid wird zweimal aus Äthylacetat/Petroläther umkristallisiert. Man erhält 80 g des reinen Steroid-21-Esters, Fp = 118-120°C.

Analyse: berechnet: C = 68,42%, H = 7,27%
gerunden: C = 68,15%, H = 7,35%.

Beispiel 2

Hydrocortison-21-{2,3-dihydroxyphenylacetat}

1) 2,3-Dimethoxybenzylalkohol

Es werden 16,6 g 2,3-Dimethoxybenzaldehyd in 200 ml Äthanol (z.B. Industriealkohol) gelöst und bei Raumtemperatur und 1 Atmosphäre über einen Adams-Katalysator (Platinoxid) hydriert. Die Wasserstoffaufnahme ist nach 12 Stunden abgeschlossen. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung zur Trockene eingeeengt. Man erhält ein Öl, das beim Abkühlen in Eis und Kratzen sich verfestigt. Die Ausbeute beträgt 15,8 g Fp = 41-44°C.

2) 2,3-Dimethoxybenzylchlorid

15 g des Alkohols werden langsam unter Rühren zu 25 ml destilliertem Thionylchlorid zugesetzt. Wenn die Gesamtmenge zugesetzt ist, wird das Gemisch 3 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluß gehalten und zuerst zwecks Entfernen überschüssigen

Thionylchlorid destilliert und sodann unter Hochvakuum. Das angestrebte Produkt wird in einer Menge von 12,0 g mit einem Sp = 69-71°C/0,15 mm Hg erhalten.

3) 2,3-Dimethoxybenzylcyanid

7 g pulverisiertes Natriumcyanid werden in 7 ml heißem Wasser gelöst und 11,8 g Chlorid in 15 ml Industriealkohol 10 Minuten zugesetzt. Das Gemisch wird 4 Stunden am Rückfluß gehalten, abgekühlt und filtriert zwecks Entfernen des Natriumchlorides. Das Filtrat wird auf etwa 10 ml eingeeengt. Der Rückstand wird mit 3 x 20 ml Diäthyläther extrahiert und die Extrakte mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zu einem Öl eingeeengt, das ohne weitere Reinigung hydrolysiert wird. Ausbeute 11,2g.

4) 2,3-Dimethoxyphenyllessigsäure

12 ml Wasser, 12 ml Schwefelsäure ($d = 1,84$) und 12 ml Eisessig werden sorgfältig vermischt unter Abkühlen und 11,2 g des rohen Nitrils zugesetzt. Das Gemisch wird 90 Minuten am Rückfluß gehalten, abgekühlt und unter kräftigem Rühren in Wasser gegossen. Nach 1 stündigem Rühren wird das ölige Produkt mit 3 x 50 ml Diäthyläther extrahiert und die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Man erhält ein Öl, das bei dem Abkühlen und Kratzen kristallisiert. Ausbeute 10,4 g $F_p = 76-80^\circ C$.

5) 2,3-Dihydroxyphenyllessigsäure

8 g der Dimethoxysäure und 30 ml 50%ige Jodwasserstoffsäure werden 4 Stunden am Rückfluß gehalten. Die abgekühlte Lösung wird mit verdünntem Äthylacetat/und Natriumbisulfit-Lösung zugesetzt, bis die tiefbraune Farbe der wässrigen Phase entfernt ist. Die Schichten werden abgetrennt und die wässrige Phase mit zwei weiteren Anteilen von 50 ml Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit 10%iger Natriumbisulfitlösung, mit Wasser gewaschen und sodann mit 4 x 50 ml gesättigter Natriumbikarbonatlösung. Die Bikarbonat-Extrakte werden mit konzentrierter HCl (unter Eiskühlung) angesäuert und sodann mit 3 x 50 ml Äthylacetat extrahiert. Diese Extrakte werden über $MgSO_4$ ge-rocknet und zu einem Öl eingeeengt,

das beim Stehen kristallisiert. Ausbeute 2,3 g, Fp = 98-103°C
(Lit ratur: 102-104°C).

6) Hydrocortison-21-{2,3-dihydroxyphenylacetat}

600 mg Hydrocortison-21-jodid werden in 40 ml Aceton suspendiert und 0,2 ml Triäthylamin und 1,0 g der Dihydrosäure zugesetzt. Das Gemisch wird auf dem Dampfbad 8 Stunden am Rückfluß gehalten, bis die Dünnschicht-Chromatographie anzeigt, daß das gesamte Jod aufgebraucht ist. Das Gemisch wird abgekühlt, zwecks Entfernen des größten Teils des Lösungsmittels eingeeengt und sodann unter Rührer in Wasser gegossen. Es fällt ein öliger Feststoff aus, der mit 3 x 50 ml Äthylacetat extrahiert wird. Die Extrakte werden gewaschen (mit Wasser, N HCl und erneut mit Wasser), über $MgSO_4$ getrocknet und zu einem Öl eingeeengt, das nicht kristallisiert. Vermittels Dünnschicht-Chromatographie wird festgestellt, daß dasselbe unrein ist. Die präparative Dünnsicht-Chromatographie an Silikagel unter Anwenden eines Gemisches von 3 Teilen Chloroform und 1 Teil Aceton führt zu einer Reinigung des Produktes. Dasselbe wird mittels Äthylacetat vom Silikagel entfernt und die Lösung sodann eingeeengt. Man erhält ein Öl, das bei verlänger-tem Kratzen kristallisiert. Ausbeute 105 mg, Fp = 202-204°C.

Beispiel 3

m Hydrocortison-17-butytrat-21-{ß-2,3-dihydroxyphenyl)-propionat}

1) Triäthylorthobutytrat

(S.M. McElvain und J.W. Nelson, J.Amer.Chem.Soc. 64, 1825 (1942))

Es werden 69 g n-Butyronitril in 50 g trockenem absolutem Äthanol gelöst, und sodann die Lösung gerührt und in Eis abgekühlt. Trockenes Chlorwasserstoffgas wird durch die Lösung geführt, bis 40 g (1,2 Mol) aufgenommen worden sind. Man läßt die erhaltene Lösung 4 Tage bei 0°C stehen und sodann werden 400 ml trockener Diäthyläther zugesetzt. Nach dem Schütteln und Abkühlen auf -30°C kristallisiert das Iminoester-Hydrochlorid aus. Das Produkt wird abfiltriert und über P_2O_5/KOH in einem Vakuum-Desikkator getrocknet. Der Feststoff wird mit trockenem Diäthyläther verrührt und

erneut filtriert. Der erhaltene Feststoff führt nicht zu einer sauren Reaktion auf feuchtem Indikatorpapier. Die Ausbeute an Salz beläuft sich auf 135,5 g (88%).

76 g (0,5 Mol) des Iminoester-Hydrochlorids werden in 400 ml absolutem Äthanol gelöst und 1000 ml trockener Diäthyläther zugesetzt. Das Gemisch wird mit einem mechanischen Rührer gerührt und auf einem bei 50°C gehaltenen Ölbad 30 Stunden am Rückfluß gehalten. Das Gemisch wird sodann auf 0°C abgekühlt und das ausgefällte Ammoniumchlorid abfiltriert. Das Filtrat wird mit einem gleichen Volumen 10%iger Natriumkarbonatlösung, sodann mit 100 ml einer gesättigten Natriumkarbonatlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Kaliumkarbonat wird der Äther eingengt und der Rückstand unter verringertem Druck, Sp = 52-55°C/5 mm Hg destilliert. Die Ausbeute beläuft sich auf 12,8 g.

Es werden zwei weiteren Fraktionen destilliert, entsprechend wahrscheinlich $\text{nC}_3\text{H}_7\text{CO}_2\text{Ät}$ und $\text{nC}_3\text{H}_7\text{CONH}_2$.

2) Hydrocortison-17,21-äthylorthobutyrat

2,0 g Hydrocortison werden in 70 ml trockenem Dioxan gelöst und 30 mg p-Toluolsulfonsäure zugesetzt. Die Lösung wird gerührt, während 2,5 ml Triäthylorthobutyrat innerhalb von 2 Minuten zugesetzt werden. Sodann wird 1 Stunde auf 60°C erhitzt. Die Dünnschicht-Chromatographie zeigt sodann eine vollständige Umwandlung an. Die Lösung wird auf etwa die Hälfte ihres Volumens eingengt und sodann in verdünnte Natriumbikarbonatlösung unter kräftigem Rühren gegossen. Es fällt ein weißer Feststoff aus. Der Feststoff wird abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen und sodann über P_2O_5 bei 1 mm Hg getrocknet. Die Ausbeute beträgt 2,05 g, Fp = 128-134°C (keine Umkristallisation) (Lit. 136-9°C).

3) Hydrocortison-17-butyrat

2,0 g des Hydrocortisonorthoesters werden in 50 ml Dioxan gelöst und 0,5 ml 0,001 m H_2SO_4 unter Rühren zugesetzt. Die Lösung wird

bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt. Die Dünnschicht-Chromatographie zeigt sodann an, daß der gesamte Ausgangs-Orthoester entfernt ist sowie zwei Produkte ($\approx 70\% + 30\%$). Die Dioxanlösung wird unter kräftigem Rühren in Wasser gegossen und es fällt ein öliger Feststoff aus. Dieser wird mit 4 x 30 ml Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Man erhält ein Öl, das bei Zusatz von Diäthyläther kristallisiert. Die Dünnschicht-Chromatographie zeigt an, daß es sich bei dem kristallinen Produkt um ein Gemisch handelt. Das Gemisch wird in Benzol und einer Spur Äthylacetat gelöst und an einer Silikagelsäule unter eluieren mit Benzol chromatographiert. Hydrocortison-21-butytrat wird zunächst eluiert und das Verdampfen des Lösungsmittels führt zu einem Öl, das bei Zusatz von 320 mg Diäthyläther kristallisiert. Durch Eluieren mit Benzol (Äthylacetat (4:1)) wird der 17-Ester entfernt, der ebenfalls aus 850 mg Äther auskristallisiert.

21-Ester, Fp = $180-182^\circ\text{C}$ (Lit. $179-181^\circ\text{C}$)

17-Ester, Fp = $204-210^\circ\text{C}$ (Lit. $208-210^\circ\text{C}$).

4) Hydrocortison-17-butytrat-21-methansulfonat

750 mg Hydrocortison-17-butytrat werden in 20 ml trockenem Pyridin gelöst und bei 0°C gerührt. Es werden 2 ml (großer Überschuß) an Methansulfonylchlorid zugesetzt und das Gemisch 30 Minuten bei 0°C gerührt. Die Dünnschicht-Chromatographie zeigt an, daß die Reaktion nach dieser Zeit zum Abschluß gekommen ist. Die braun-gefärbte Pyridinlösung wird in 2 N HCl in einer Menge von 400 ml gegossen und es fällt ein braungelber Neststoff aus. Der Feststoff wird abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen und über P_2O_5 bei 1 mm Hg getrocknet. Die Ausbeute an rohem Mesylat beläuft sich auf 765 mg.

5) Hydrocortison-17-butytrat-21-jodid (17-butyryloxy-11-hydroxy-21-jodopren-4-en-3,20-dion)

750 mg (roh) Hydrocortison-17-butytrat-21-methansulfonat werden in 25 ml trockenem Aceton gelöst und 1 g trockenes Natriumjodid zugesetzt. Das Gemisch wird insgesamt 48 Stunden am Rückfluß ge-

halten. Die Dünnschicht-Chromatographie zeigt an, daß 3 Produkte gebildet worden sind. Die braune Acetonlösung wird in Natriumchloridlösung gegossen und ein braunes Öl abgetrennt. Das Öl wird mit 4 x 50 ml Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Man erhält 820 mg eines dunkelbraunen Öls. Das Öl wird in Chloroform gelöst und an einer Silikagelsäule unter Eluieren mit Chloroform chromatographiert. Die gelben Eluatfraktionen werden eingeeengt. Die Dünnschicht-Chromatographie zeigt eine unvollständige Abtrennung der Produkte. Vermittels präparativer Dünnschicht-Chromatographie werden zwei Produkte isoliert. (Silikagel HF_{254} , mit Chloroform/Aceton 9:1).

- (1) 250 mg des angestrebten 21-Jodids $\text{Fp} = 130-134^\circ\text{C}$ (d)
- (2) 185 mg des 21-Desoxy-17-butyrate, $\text{Fp} = 152-8^\circ\text{C}$.

6) Hydrocortison-17-butyrate-21- $\{\beta$ -(2,3-dihydroxyphenyl)propionat}

200 mg Hydrocortison-21-jodid-17-butyrate werden in 10 ml Aceton gelöst und sodann werden 0,1 ml trockenes Triäthylamin und im Anschluß hieran 300 mg β -(2,3-Dihydroxyphenyl)propionsäure zugesetzt. Das Gemisch wird insgesamt 30 Stunden am Rückfluß gehalten. Sodann zeigt die Dünnschicht-Chromatographie an, daß kein Jod unumgesetzt verbleibt. Die Lösung wird abgekühlt und sorgfältig in Natriumchloridlösung eingegossen. Es fällt ein brauner Feststoff aus. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und über P_2O_5 bei 1 mm Hg getrocknet. Die präparative Dünnschicht-Chromatographie (Silikagel HF_{254} , mit Chloroform/Aceton 6:1, zweimal durchgeführt) führt zu dem Ester, der aus Äthylacetat/Diäthyläther auskristallisiert. Die Menge beläuft sich auf 95 mg, $\text{Fp} = 160-165^\circ\text{C}$.

In ähnlicher Weise werden hergestellt:

Hydrocortison-17-acetat-21- $\{\beta$ -(2,3-dihydroxyphenyl)propionat}
 $\text{Fp} = 164-166^\circ\text{C}$ (aus wässrigem Methanol) und
 Hydrocortison-17-valerat-21- $\{\beta$ -(2,3-dihydroxyphenyl)propionat}
 $\text{Fp} = 181-184^\circ\text{C}$ (aus wässrigem Methanol).

Beispiel 4Prednisolon-21- β -(2,3-dihydroxyphenyl)propionat}1) Prednisolon-21-methansulfonat

0,5 g Prednisolon werden in 20 ml trockenem Pyridin gelöst und die Lösung bei 0°C gerührt. 1 ml Methansulfonylchlorid wird zugesetzt und das Gemisch bei 0°C 1 Stunde gerührt, nach der die Dünnschicht-Chromatographie eine Beendigung der Reaktion anzeigt. Die Lösung wird unter kräftigem Rühren in 2 N HCl (200 ml) gegossen. Es fällt ein gelbbrauner Feststoff aus. Nach 15 minütigem Rühren wird der Feststoff abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen, trockengesaugt und sodann über P_2O_5 in einem Vakuumdesikkator getrocknet. Die Ausbeute beträgt 0,54 g (direkt angewandt ohne Reinigung).

2) Prednisolon-21-jodid

0,5 g des Methansulfonates werden in 20 ml Aceton gelöst und 0,75 g trockenes Natriumjodid zugesetzt. Das Gemisch wird auf dem Wasserdampfbad 2 Stunden am Rückfluß gehalten, abgekühlt und unter kräftigem Rühren in Wasser gegossen. Es fällt ein öliger Feststoff aus. Das Gemisch wird mit 4 x 50 ml Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter Erzilen eines Öls eingeengt. Das Zerreiben des Öls mit Diäthyläther führt zu einem kristallinen Feststoff. Der Feststoff wird abfiltriert, mit einer geringen Menge Diäthyläther gewaschen und bei 80°C/1 mm Hg getrocknet. Die Ausbeute beträgt 460 mg, Fp = 143-146°C (Zersetzung).

3) Prednisolon-21- β -(2,3-dihydroxyphenyl)propionat}

400 g 21-Jodid werden in 15 ml trockenem Aceton suspendiert und 0,25 ml Triäthylamin zugesetzt. 450 mg β -(2,3-Dihydroxyphenyl)-propionsäure werden zugesetzt und das Gemisch wird 10 Stunden am Rückfluß gehalten, bis die Dünnschicht-Chromatographie anzeigt, daß sich das gesamte Jod verändert hat. Das Gemisch wird abge-

kühlt und sorgfältig unter kräftigem Rühren in Wasser gegossen. Es fällt ein brauner Feststoff aus, der nach 10 minütigem Rühren abfiltriert, mit Wasser gut gewaschen und getrocknet wird. Die Reinigung mittels präparativer Dünnschicht-Chromatographie (an Silikagel mit Chloroform/Aceton 4:1) führt zu dem reinen Ester, der von dem Silika mit Äthylacetat eluiert wird und nach Verdampfen des Lösungsmittels zu einem Öl führt. Das Öl wird in Methanol gelöst und in Wasser eingegossen. Man erhält einen nicht weißlichen Feststoff. Ausbeute 185 mg, Fp = 108-114°C.

Beispiel 5

9 α -Fluorhydrocortison-21-{ β -(2,3-dihydroxyphenyl)propionat}

1) 9 α -Fluorhydrocortison-21-methansulfonat

Es werden 500 mg 9 α -Fluorhydrocortison in 8 ml trockenem Pyridin gelöst und die Lösung bei 0°C gerührt, wobei 0,6 ml Methansulfonylchlorid zugesetzt werden. Nach 30 Minuten zeigt die Dünnschicht-Chromatographie an, daß die Reaktion zum Abschluß gekommen ist. Die Lösung wird in 2 N HCl (250 ml) gegossen, wobei dies unter kräftigem Rühren erfolgt, und es fällt ein weißer Feststoff aus. Das Gemisch wird 15 Minuten gerührt und der Feststoff abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen, trocken gesaugt und abschließend über P₂O₅ in einem Vakuum-Desikkator getrocknet. Die Ausbeute beträgt 580 mg, Fp = 214-218) (Zersetzung) (Lit. 219°C (Zersetzung)).

2) 9 α -Fluorhydrocortison-21-jodid

520 mg 21-Methansulfonat werden in 10 ml trockenem Aceton gelöst und 600 mg trockenes Natriumjodid zugesetzt. Das Gemisch wird auf dem Wasserdampfbad 1 Stunde am Rückfluß gehalten. Nach dieser Zeitspanne zeigt die Dünnschicht-Chromatographie an, daß die Reaktion zum Abschluß gekommen ist. Das gekühlte Gemisch wird zwecks Entfernen von etwas Aceton eingeengt, der Rückstand wird sodann unter kräftigem Rühren sorgfältig in Wasser eingegossen. Es fällt ein öliges Feststoff aus. Das Gemisch wird mit 3 x 50 ml Äthyl-

acetat extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zu einem Öl eingeeengt, das bei dem Zerreiben mit Diäthyläther kristallisiert. Die Ausbeute beträgt 310 mg, $\text{Fp} = 168-173^\circ\text{C}$ (unter Zersetzung) (Lit. 175°C (Zersetzung)).

3) 9 α -Fluorhydrocortison-21-{ β -(2,3-dihydroxyphenyl)propionat}

180 mg 21-Jodid werden in 10 ml trockenem Aceton suspendiert und 0,2 ml Triäthylamin zugesetzt. β -(2,3-Dihydroxyphenyl)propionsäure wird in einer Menge von 200 mg zugesetzt und das Gemisch auf dem Wasserdampfbad 6 Stunden am Rückfluß gehalten. Nach dieser Zeit zeigt die Dünnschicht-Chromatographie an, daß das gesamte Jod umgesetzt ist. Das Gemisch wird abgekühlt und etwas Aceton abgedampft. Der Rückstand wird unter Rühren in Wasser gegossen und der ausgefällte Feststoff abfiltriert, mit Wasser und sodann mit 2 N HCl gewaschen und abschließend über P_2O_5 getrocknet. Ausbeute an Rohprodukt = 210 mg. Dieses Produkt wird mittels präparativer Dünnschicht-Chromatographie unter Anwenden eines Gemisches aus 4 Teilen Chloroform und 1 Teil Aceton gereinigt. Das Produkt wird von dem Silika mittels Äthylacetat entfernt. Das Verdampfen des Lösungsmittels führt zu einem Öl, das bei dem Zerreiben mit Diäthyläther kristallisiert. Die Umkristallisation aus Äthylacetat/Äther führt zu nicht weißlichenklumpigen Kristallen, $\text{Fp} 209-212^\circ\text{C}$. Die Ausbeute beträgt 125 mg. Durch die Kristallisations-Mutterlaugen werden weitere 20 mg des Produktes nach dem Einengen erhalten.

Beispiel 6

Hydrocortison-17,21-äthylortho{ β -(2,3-dihydroxyphenyl)propionat}

1) β -(2,3-Dimethoxyphenyl)propionylchlorid

50 g β -(2,3-Dimethoxyphenyl)propionsäure werden bei Raumtemperatur in Anteilen zu 100 ml destilliertem Thionylchlorid zugesetzt. Es tritt eine heftige HCl-Entwicklung ein. Wenn die gesamte Säure zugesetzt worden ist, wird das Gemisch auf dem Wasserdampfbad 2 Stunden am Rückfluß gehalten. Das überschüssige Thionylchlorid

wird bei einem Druck von 20 mm Hg abdestilliert und sodann wird der Rückstand unter Hochvakuum destilliert. Die Ausbeute beträgt 38 g, Sp = 106-110°C/0,05 mm Hg.

2) B-(2,3-Dimethoxyphenyl)propionamid

37 g des Säurechlorides werden langsam zu 80 ml Ammoniak zugesetzt, gerührt und in einem 600 ml Becherglas in Eis abgekühlt. Während des Zusatzes beginnt das Amid auszukristallisieren. Wenn das gesamte Chlorid zugesetzt worden ist, wird der dicke Schlamm bei 8°C weitere 15 Minuten gerührt und sodann filtriert. Das kristalline Produkt wird mit einer geringen Menge Eiswasser gewaschen, trockengesaugt und abschließend in einem Desikkator über P₂O₅ getrocknet. Die Ausbeute beträgt 32 g, Fp = 99-100°C.

3) B-(2,3-Dimethoxyphenyl)propionitril

30 g des Amides werden langsam zu 50 ml destilliertem Thionylchlorid zugesetzt und das Gemisch sodann auf dem Wasserdampfbad 3 Stunden am Rückfluß gehalten. Das überschüssige Thionylchlorid wird bei einem Druck von 20 mm Hg abdestilliert, der Rückstand wird sodann bei 0,5 mm Hg destilliert. Ausbeute 21,5 g Sp= 130-138°C/0,5 mm Hg.

4) B-(2,3-Dihydroxyphenyl)propionitril

20 g Dimethoxynitril und 200 ml 55%iger HI-Lösung werden zusammen 8 Stunden bei 80°C erhitzt. Die dunkelbraune Flüssigkeit wird gekühlt und 200 ml Äthylacetat zugesetzt, sowie im Anschluß hieran 100 ml 20%ige Natriumbisulfitlösung. Das Gemisch wird in einem Scheidetrichter geschüttelt und die Farbe der wässrigen Phase hellt sich zu einem schwachen Braun auf. Die Schichten werden getrennt und die wässrigen Extrakte mit einem weiteren Anteil von 50 ml Äthylacetat geschüttelt. Die vereinigten Äthylacetat-Extrakte werden mit zwei weiteren Anteilen von 50 ml 10%iger Natriumbisulfitlösung und sodann mit Wasser und weiterhin mit 3 Anteilen gesättigter Natriumbikarbonatlösung gewaschen. Die Bikarbonatextrakte werden mit konzentrierter HCl angesäuert und 3 x mit Äthylacetat extrahiert. Man erhält nach Abdampfen des Lösungsmittels ein Öl, das beim Stehen kristallisiert und die

β -(2,3-Dihydroxyphenyl)propionsäure in einer Menge von 5,2 g mit einem Fp = 114-118°C darstellt. Die ursprünglichen Äthylacetat-Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zu einem Öl eingeeengt, das beim Stehen kristallisiert. Das Nitril wird aus Benzol umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 11,2 g Fp = 87-88°C.

5) Iminoesterhydrochlorid

11 g Nitril werden in 4 ml absolutem Äthanol gelöst und die Lösung bei 0°C gerührt. Es wird trockenes HCl-Gas durch die Lösung geführt, bis eine Gewichtszunahme entsprechend etwa 3 g anzeigt, daß mehr als 1 Mol absorbiert ist. Das sich ergebende dicke Öl wird 6 Tage bei 0°C in einem Kühlschrank stehengelassen, sodann werden 60 ml trockener Diäthyläther zugesetzt und das Gemisch heftig bei 0°C gerührt. Das Öl kristallisiert während dieses Verfahrens. Die Kristalle werden abfiltriert, gut mit trockenem Diäthyläther gewaschen, sodann in einem Vakuumdesikkator getrocknet. Ausbeute 12 g (direkt angewandt).

6) Triäthylortho[β -(2,3-Dihydroxyphenyl)propionat]

12g des Iminoesterhydrochlorides werden in 40 ml trockenem Äthanol gelöst. 150 ml trockener Äther werden zugesetzt und das Gemisch wird 48 Stunden auf einem bei 40-50°C gehaltenen Ölbad unter Rückflußbedingungen gehalten. Nach dem Abkühlen auf 0°C wird das ausgefällte Ammoniumchlorid abfiltriert und das Filtrat zweimal mit Natriumbikarbonatlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zwecks Entfernen von Äther und überschüssigem Alkohol eingeeengt. 6,8 g des Rückstandes werden unter Hochvakuum destilliert. Die Ausbeute beträgt 2,1 g, Sp = 142-152°C/0,05 mm Hg.

Es liegt etwas Äthylester {Äthyl- β -(2,3-dihydroxyphenyl)propionat} in dem Produkt vor, wie es vermittlems IR- und kernmagnetischer Resonanz-Spektroskopie bestimmt wird.

7) Hydrocortison-17,21-äthylortho{- β -(2,3-dihydroxyphenyl)-propionat}

0,5 g Hydrocortison werden in 15 ml trockenem Dioxan gelöst und 10 mg p-Toluolsulfonsäure zugesetzt. Die Lösung wird bei Raumtemperatur während des Zusatzes des rohen Orthoesters (1,0 g äquivalent zu etwa 0,7 g Orthoester) gerührt. Das Gemisch wird 2 Stunden auf 60°C erhitzt. Nach dieser Zeitspanne zeigt die Dünnschicht-Chromatographie an, daß das gesamte Hydrocortison umgesetzt ist. Die Lösung wird abgekühlt und sorgfältig in 250 ml Wasser gegossen, das einige Tropfen Pyridin enthält. Es fällt ein öliges Produkt aus. Dieses wird abfiltriert und in Äthylacetat gelöst. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zu einem Öl eingeeengt, von dem die Dünnschicht-Chromatographie zeigt, daß dasselbe ein Gemisch ist. Die präparative Dünnschicht-Chromatographie unter Anwenden von Silikagelplatten (HF_{254}) und einem Gemisch aus 6 Teilen Chloroform und 1 Teil Aceton führt zu dem Orthoester in Form eines gelbbraunen amorphen Feststoffes (vermittels Ausfällen einer Äthylalkohollösung durch Eingießen in Wasser). Die Ausbeute beträgt 28 mg, Fp = 164-171°C.

Bei einem späteren Versuch unter ähnlichen Bedingungen wird der Orthoester aus Methanol/Diäthyläther auskristallisiert. Man erhält 542 mg in nicht weißlicher kristalliner Form, Fp = 168-170°C.

Beispiel 7

Hydrocortison-21-jodid wird mit 11-(2,3-Dihydroxyphenyl)undecanon-säure in der gleichen Weise, wie im Beispiel 1 beschrieben, umgesetzt. Man erhält Hydrocortison-21-{11-(2,3-dihydroxyphenyl)-undecanonat}, Fp = 118-121°C.

Das saure Ausgangsprodukt wird wie folgt hergestellt:

Undecyl-1-en-11-ol wird mit Thionylchlorid unter Ausbilden des entsprechenden Chlorids umgesetzt. Das letztere wird in das entsprechende Grignard-Reagenz mit Magnesium in Diäthyläther umgewandelt und dieses Grignard-Reagenz wird mit 2,3-Dimethoxybenzaldehyd unter Erzielen von 12-(2,3-Dimethoxyphenyl)dodec-1-en-12-ol

in Form eines Öls, $Sp = 140-144^{\circ}C/0,5 \text{ mm Hg}$ umgesetzt. 10 g dieses Alkohols werden mit 38 g Natriumperjodat oxidiert, sowie mit 0,6 g Kaliumpermanganat in 2 l 30%igem wässrigen tert.-Butanol, das 35 g Kaliumkarbonat enthält. Die Oxidation erfolgt bei Raumtemperatur unter 1 stündigem Rühren und anschließend 24 stündigen Stehenlassen. Das Umsetzungsgemisch wird mit konzentrierter Schwefelsäure angesäuert und das Produkt in der üblichen Weise aufgearbeitet. Man erhält 11-(2,3-Dimethoxyphenyl)-11-hydroxyundecanonsäure, $Sp = 134-138^{\circ}C/0,2 \text{ mm Hg}$. 8 g des letzteren werden vermittels Erhitzen mit trockenem Kaliumbisulfat in einer Menge von 2 g bei $150^{\circ}C$ 1 Stunde dehydriert. Man erhält 11-(2,3-Dimethoxyphenyl)-undec-10-enonsäure in Form eines Öls, $Ep = 160-166^{\circ}C/0,2 \text{ mm Hg}$. Diese ungesättigte Säure wird unter Anwenden eines 10%igen Palladium/Holzkohle-Katalysators hydrogeniert. Man erhält 11-(2,3-Dimethoxyphenyl)-undecanonsäure, $Sp = 141-145^{\circ}C/0,5 \text{ mm Hg}$. Die Demethylierung des letzteren vermittels Erhitzen mit Pyridinhydrochlorid führt zu 11-(2,3-Dihydroxyphenyl)undecanonsäure, $Fp = 120-124^{\circ}C$ nach der Umkristallisation aus Petroläther.

Beispiel 8

Zu 200 mg Hydrocortison-17,21-äthylortho(β -(2,3-dihydroxyphenyl)-propionat) - hergestellt wie im Beispiel 6 - in 5 ml Dioxan werden bei Raumtemperatur 0,05 ml 0,001 m Lösung zugesetzt. Nach 1 Stunde wird die Lösung in 100 ml Wasser gegossen. Der ausgefällte weiße Feststoff wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Die Reinigung vermittels Dünnschicht-Chromatographie an Silikagel unter Anwenden von Chloroform: Aceton (4:1 Vol.) und anschließender Eluierung mit Äthylacetat sowie Umkristallisation des aus wässrigem Methanol erhaltenen Produktes führt zu 75 mg Hydrocortison-17- $\{\beta$ -(2,3-dihydroxyphenyl)propionat} in Form eines nicht weißen mikrokristallinen Feststoffes, $Fp = 174-176^{\circ}C$.

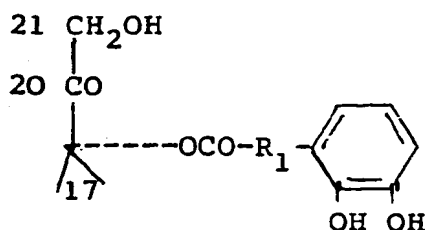
Das Kortiko-Steroid, 17- und 21-Ester und 17,21-Orthoester nach der Erfindung besitzen im wesentlichen die gleichen Eigenschaften wie die Ausgangs-Kortiko-Steroid-Alkohole mit dem wertvollen Vorteil, daß die erfindungsgemäßen Ester von der Haut viel besser absorbiert werden. Wie bereits erwähnt, sind dieselben daher insbesondere wertvoll für die Oberflächenanwendung bei Hautentzündungen.

dungen. Für diesen Zweck können dieselben in herkömmlichen pharmazeutischen Cremen, Pasten und Lotionen-Grundmassen für die Oberflächenbehandlung verarbeitet werden.

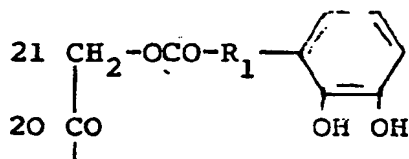
Es ist allgemein bevorzugt, praktisch wasserfreie Grundmassen anzuwenden, so daß den Zusammensetzungen eine längere Haltbarkeit vermittelt wird. Geeignete Konzentrationen der erfindungsgemäßen Ester in diesen Massen belaufen sich auf 0,0001 bis 0,1 Gew.%. Es können höhere Konzentrationen bis zu 1% oder sogar 5% angewandt werden, jedoch bedingt dies nur einen geringen oder keinen Gewinn, da die erfindungsgemäßen Ester hohe Wirksamkeit besitzen und sich höhere Konzentrationen somit vom wirtschaftlichen Standpunkt als ungeeignet erweisen.

Patentansprüche

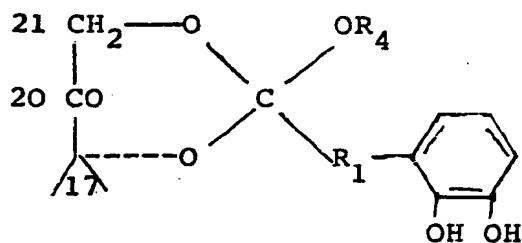
1. 17- und 21-Ester von Kortiko-Steroiden, die einen Rest der Formel



I



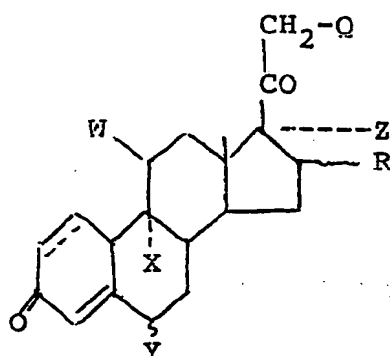
II



III

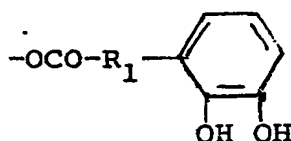
enthalten, wobei R_1 ein zweiwertiger aliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere eine $\text{-CH}_2\text{-}$ oder $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ Gruppe und R_4 eine Alkylgruppe ist.

2. 17- und 21-Ester von Kortiko-Steroiden der allgemeinen Formel



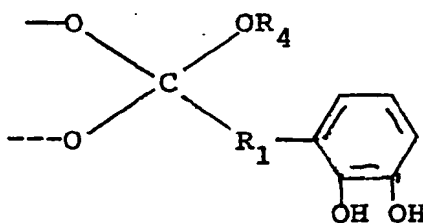
IV

wobei die 1,2-Stellung gesättigt oder ungesättigt ist, W Wasserstoff, eine Hydroxyl- oder Ketogruppe, X Wasserstoff oder Halogen, insbesondere Fluor, Y Wasserstoff, eine α - oder β -Methyl-, oder α - oder β -Fluorgruppe, R Wasserstoff, eine α - oder β -Hydroxyl-, oder α - oder β -Methylgruppe darstellen, Z entweder Wasserstoff, eine Hydroxyl- oder Alkanoyloxygruppe vorzugsweise mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist, Q einen Rest der Formel



V

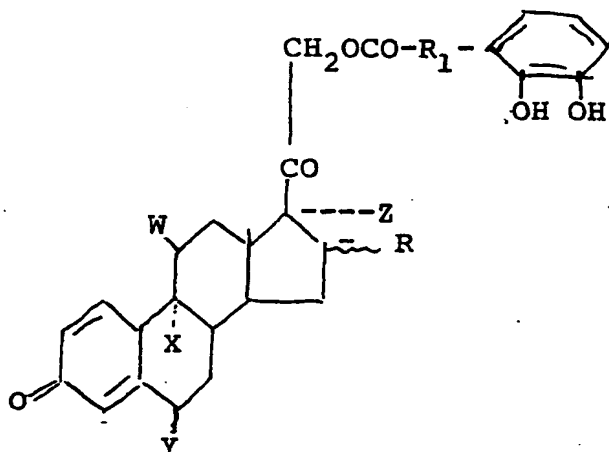
darstellt oder Q eine Hydroxylgruppe ist und Z ein Rest der Formel V ist, oder Q und Z zusammen einen Rest der Formel



VI

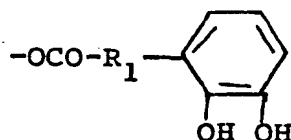
darstellen, wobei R_1 und R_4 die weiter oben angegebene Definition besitzen.

3. 21-Ester von Kortiko-Steroiden der Formel



wobei die 1,2-Stellung gesättigt oder ungesättigt ist, Z Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe darstellt, R_1 die im Anspruch 1 angegebene Definition besitzt und W, X, Y und R die im Anspruch 2 angegebene Definition besitzen.

4. Ester nach Anspruch 2, wobei Z eine Hydroxyl- oder Alkanoyloxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und Q einen Rest der Formel

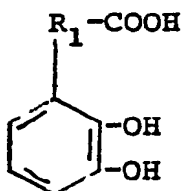


wobei R_1 eine $-CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-$ Gruppe darstellt.

5. Hydrocortison-21- $\{\beta$ -(2,3-Dihydroxyphenyl)propionat}.
6. Hydrocortison-21- $\{2,3$ -Dihydroxyphenylacetat}.
7. Hydrocortison-21- $\{11$ -(2,3-dihydroxyphenyl)undecanoat}.
8. Prednisolon-21- $\{\beta$ -(2,3-dihydroxyphenyl)propionat}.
9. 9 α -Fluorhydrocortison-21- $\{\beta$ -(2,3-dihydroxyphenyl)propionat}.
10. Hydrocortison-17-butyrat-21- $\{\beta$ -(2,3-dihydroxyphenyl)propionat}.

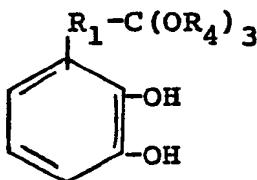
11. Hydrocortison-17-butyrat-21-{ β -(2,3-dihydroxyphenyl)propionat}.
12. Hydrocortison-17-valerat-21-{ β -(2,3-dihydroxyphenyl)propionat}.
13. Hydrocortison-17,21-äthylortho{ β -(2,3-dihydroxyphenyl)propionat}.
14. Hydrocortison-17-{ β -(2,3-dihydroxyphenyl)propionat}.

15. Verfahren zum Herstellen eines 21-Esters eines Kortiko-Steroids nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 21-Jodid eines Kortiko-Steroids mit einer Säure der Formel



wobei R_1 die im Anspruch 1 angegebene Definition besitzt, in Gegenwart einer Base umgesetzt wird.

16. Verfahren zum Herstellen eines 17,21-Orthoesters eines Kortiko-Steroids nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 17,21-Dihydroxykortikosteroid mit einem Orthoester der Formel



wobei R_1 und R_4 die im Anspruch 1 definierte Bedeutung besitzen, in Gegenwart eines sauren Katalysators umgesetzt wird.

17. Verfahren zum Herstellen eines 17-Esters eines Kortiko-Steroids nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein 17,21-Orthoester eines Kortikosteroids nach Anspruch 1 mit einer wässrigen Säure hydrolysiert wird.

~~18. Anwenden des Kortiko-Steroid-Esters nach Anspruch 1 für die Behandlung von Hautentzündungen.~~

X geändert gemäß Eingabe
 eingegangen am 31.3.72

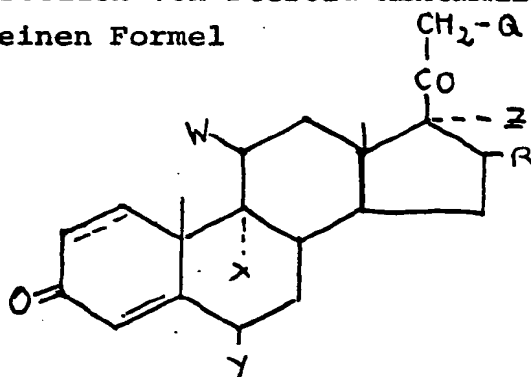
309831/1178

P 22.04 366.9
 Dermal Laboratories Inc.

4204366

Neuer Patentanspruch 18

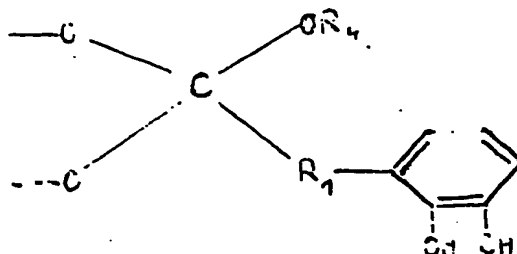
Verfahren zum Herstellen von Steroid-Abkömmlingen in Form von Estern der allgemeinen Formel



wobei die 1,2-Stellung gesättigt oder ungesättigt, W Wasserstoff, eine Hydroxyl- oder Ketogruppe, X Wasserstoff oder Halogen, insbesondere Fluor, Q Wasserstoff, eine α - oder β -Methylgruppe oder α - oder β -Fluorgruppe, R Wasserstoff, eine α - oder β -Hydroxylgruppe oder α - oder β -Methylgruppe und Z Wasserstoff, eine Hydroxylgruppe oder Alkanoyloxygruppe vorzugsweise mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und Q ein Rest der Formel



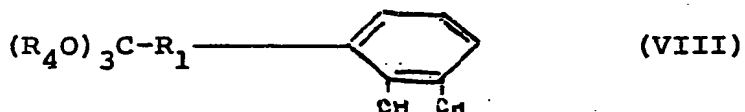
ist, oder Q eine Hydroxylgruppe und Z einen Rest der Formel (V) darstellt, oder Q und Z zusammen einen Rest der Formel



2204366

(VI)

darstellen, R_1 ein zweiwertiger aliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 und vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere die Gruppen $-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-$ und R_4 ein Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, dadurch gekennzeichnet, daß zum Herstellen der 21-Ester mit dem Rest (V) insbesondere die Verbindungen, bei denen Z Wasserstoff, eine Hydroxylgruppe oder Alkanoyloxygruppe ist, hergestellt werden unter Umsetzen des 21-Jodides mit der (V) entsprechenden Säure in Gegenwart einer Base, z.B. einem aliphatischen tertiären Amin, wie Triäthylamin, die 21-Orthoester dadurch hergestellt werden, daß ein 17,21-Dihydroxyabkömmling mit einem Orthoester der Formel



(VIII)

in Gegenwart eines sauren Katalysators, z.B. p-Toluolsulfonsäure zur Umsetzung gebracht wird, zum Herstellen der 17-Ester die 17,21-Orthoester mit einer wässrigen Säure, z.B. einer verdünnten Mineralsäure hydrolysiert werden.

19. Anwenden der 17- und 21-Ester von Kortikosteroiden zur Oberflächenbehandlung der Haut.